


INORGANIC-POLYMER COMPLEXES FOR THE CONTROLLED RELEASE OF COMPOUNDS INCLUDING MEDICINALS**Publication number:** JP2001517613 (T)**Publication date:** 2001-10-09**Inventor(s):****Applicant(s):****Classification:**

- international: A61K9/00; A61K9/16; A61K9/22; A61K31/135; A61K31/167; A61K31/20; A61K31/21; A61K31/245; A61K31/43; A61K31/431; A61K31/445; A61K31/485; A61K31/497; A61K31/545; A61K31/546; A61K31/573; A61K31/635; A61K31/65; A61K31/7036; A61K31/7042; A61K38/00; A61K47/02; A61K47/24; A61K47/28; A61K47/34; A61K47/36; A61K47/40; A61K47/42; A61K47/44; A61K47/48; A61K9/00; A61K9/16; A61K9/22; A61K31/135; A61K31/167; A61K31/185; A61K31/21; A61K31/429; A61K31/445; A61K31/485; A61K31/4965; A61K31/545; A61K31/546; A61K31/57; A61K31/63; A61K31/65; A61K31/7028; A61K31/7042; A61K38/00; A61K47/02; A61K47/24; A61K47/28; A61K47/34; A61K47/36; A61K47/40; A61K47/42; A61K47/44; A61K47/48; (IPC1-7): A61K9/00; A61K31/135; A61K31/167; A61K31/20; A61K31/21; A61K31/245; A61K31/43; A61K31/431; A61K31/445; A61K31/485; A61K31/497; A61K31/545; A61K31/546; A61K31/573; A61K31/635; A61K31/65; A61K31/7036; A61K31/7042; A61K38/00; A61K47/02; A61K47/24; A61K47/28; A61K47/34; A61K47/36; A61K47/40; A61K47/42; A61K47/44; A61K47/48

- European: A61K9/16H6F; A61K47/02; A61K47/36; A61K47/48K; A61K47/48K4

Application number: JP20000512521T 19980922**Priority number(s):** US19970935300 19970922; WO1998US19528 19980922**Also published as:**

 WO9915150 (A1)
 US6391336 (B1)
 US6630486 (B1)
 EP1017364 (A1)
 EP1017364 (A4)

more >>

Abstract not available for JP 2001517613 (T)

Abstract of corresponding document: **WO 9915150 (A1)**

This invention relates generally to the production and use of inorganic-polymer complexes for the controlled release of compounds including medicinals. Advantageously, the inorganic used is calcium sulfate.

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号
特表2001-517613
(P2001-517613A)

(43) 公表日 平成13年10月9日 (2001. 10. 9)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テマコード* (参考)
A 6 1 K 9/00		A 6 1 K 9/00	4 C 0 7 6
31/135		31/135	4 C 0 8 4
31/167		31/167	4 C 0 8 6
31/20		31/20	4 C 2 0 6
31/21		31/21	
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 43 頁) 最終頁に続く			

(21) 出願番号 特願2000-512521(P2000-512521)
(86) (22) 出願日 平成10年9月22日 (1998. 9. 22)
(85) 翻訳文提出日 平成12年3月22日 (2000. 3. 22)
(86) 国際出願番号 P C T / U S 9 8 / 1 9 5 2 8
(87) 国際公開番号 W O 9 9 / 1 5 1 5 0
(87) 国際公開日 平成11年4月1日 (1999. 4. 1)
(31) 優先権主張番号 0 8 / 9 3 5 , 3 0 0
(32) 優先日 平成9年9月22日 (1997. 9. 22)
(33) 優先権主張国 米国 (U S)

(71) 出願人 バフォード バイオメディカル, インコーポレイテッド
アメリカ合衆国 メリーランド 20837,
ブルズビル, フィッシャー アベニ
ュー 20000
(72) 発明者 ロイヤー, ガーフィールド ビー,
アメリカ合衆国 バージニア 20185,
アッパービル, グリーン ガーデン ロ
ード 20858
(74) 代理人 弁理士 山本 秀策

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 薬物を含有する化合物の制御放出用の無機物-ポリマー複合体

(57) 【要約】

本発明は、一般に、薬物を含有する化合物の制御放出用の無機物-ポリマー複合体の生成および使用に関する。
有利には、使用する無機物は、硫酸カルシウムである。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 以下：

- a) 水和および／または結晶化を受けることが可能である無機化合物、および
- b) マトリックスポリマー、および／または
- c) 複合体化剤

を含む、送達システム。

【請求項2】 前記無機化合物が、硫酸カルシウムである、請求項1に記載のシステム。

【請求項3】 前記マトリックスポリマーが、ヒアルロン酸、コンドロイチン硫酸、デキストランおよびタンパク質からなる群から選択されるバイオポリマーである、請求項1に記載のシステム。

【請求項4】 前記複合体化剤が、コンドロイチン硫酸、ポリグルタミン酸、ポリアスパラギン酸、ポリヌクレオチド、カチオン性ポリペプチド、シクロデキストリン、ポリオキシエチレンアルコール、エステルまたはエーテル、および脱脂アルブミンからなる群から選択される、請求項1に記載のシステム。

【請求項5】 前記ポリオキシエチレンアルコール、エステルまたはエーテルが、界面活性薬剤である、請求項4に記載のシステム。

【請求項6】 前記シクロデキストリンが、ヒドロキシプロピル β シクロデキストリンである、請求項4に記載のシステム。

【請求項7】 前記複合体化剤が、脂質またはリポソームである、請求項1に記載のシステム。

【請求項8】 前記脂質が、コレステロールおよびレシチンからなる群から選択される生物学的起源の脂質である、請求項7に記載のシステム。

【請求項9】 硫酸カルシウムおよびグリコサミノグリカンを含有する、請求項2に記載のシステム。

【請求項10】 前記グリコサミノグリカンが、ヒアルロン酸またはコンドロイチン硫酸である、請求項9に記載のシステム。

【請求項11】 前記システムが、ビーズ、ウエハ、錠剤、球体、顆粒または円柱の形態である、請求項1に記載のシステム。

【請求項12】 前記複合体化剤が、無極性である、請求項1に記載のシステム。

【請求項13】 前記複合体化剤が、1つより多いサイズの2種またはそれ以上の複合体化剤である、請求項1に記載のシステム。

【請求項14】 前記2種またはそれ以上の複合体化剤が、プロカイン、ベンザチン、ポリミキシンおよびカチオン性アミノ酸ポリマーからなる群から選択される、請求項13に記載のシステム。

【請求項15】 前記2種またはそれ以上の複合体化剤が、1つより多いサイズのコンドロイチン硫酸フラグメントである、請求項13に記載のシステム。

【請求項16】 硫酸カルシウムおよびヒアルロン酸を含有する、請求項1に記載のシステム。

【請求項17】 さらに、薬物を含有する、請求項1に記載のシステム。

【請求項18】 前記薬物が、塩である、請求項17に記載のシステム。

【請求項19】 前記薬物が、種々の無極性の特質の少なくとも2種の薬物である、請求項17に記載のシステム。

【請求項20】 前記薬物が、1つより多い無極性特性を有する生体活性化化合物のシリーズである、請求項19に記載のシステム。

【請求項21】 前記シリーズが、ヒドロコルチゾーンスクシネート、ヒドロコルチゾン、ヒドロコルチゾン酢酸およびヒドロコルチゾンオクタン酸を含有する、請求項20に記載のシステム。

【請求項22】 前記薬物が、薬剤前駆体である、請求項17に記載のシステム。

【請求項23】 前記薬物が、タンパク質薬物である、請求項17に記載のシステム。

【請求項24】 ゲンタマイシン、クラリスロマイシン、ミノサイクリンおよびリンコマイシン、アミカシン、ペニシリン、セファゾリン、シプロフロキサシン、エンロフロキサシン、ノルフロキサシン、銀スルファジアジン、イミペネム、ピペラシリン、ナフシリン、セファレキシン、バンコマイシン、ナイスタチンおよびアンホテリシンBまたはそれらの塩からなる群から選択される抗感染剤

を含有する、請求項1に記載のシステム。

【請求項25】 さらに、軟骨保護剤を含有する、請求項24に記載のシステム。

【請求項26】 さらに、抗生物質を含有する、請求項1に記載のシステム。

【請求項27】 前記抗生物質が、イミペネムである、請求項26に記載のシステム。

【請求項28】 さらに、骨形態形成タンパク質を含有する、請求項1に記載のシステム。

【請求項29】 さらに、抗腫瘍剤を含有する、請求項1に記載のシステム。

【請求項30】 さらに、麻酔剤を含有する、請求項1に記載のシステム。

【請求項31】 前記麻酔剤が、リドカインである、請求項30に記載のシステム。

【請求項32】 さらに、放射線不透過性物質または画像化物質を含有する、請求項1に記載のシステム。

【請求項33】 さらに、薬物ではない化合物を含有する、請求項1に記載のシステム。

【請求項34】 前記薬物ではない化合物が、滅菌剤、フェロモン、除草剤、農薬、殺虫剤、殺真菌剤、殺藻剤、成長調節剤、殺線虫剤、忌避物質および栄養物からなる群から選択される、請求項33に記載のシステム。

【請求項35】 さらに、除草剤を含有する、請求項1に記載のシステム。

【請求項36】 前記マトリックスポリマーが、ポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、デンプン、キサンタン (xanthan)、セルロースおよびセルロース誘導体からなる群から選択される、請求項33に記載のシステム。

【請求項37】 前記複合体化剤が、ポリオキシエチレンエステルまたはエーテル、および生物学的起源または非生物学的起源のいずれかの界面活性薬剤からなる群から選択される複合体化剤である、請求項33に記載のシステム。

【請求項38】 前記複合体化剤が、ポリアクリル酸、アルギン酸、デキストラン硫酸、ポリビニルピリジン、ポリビニルアミン、ポリエチレンイミンおよび脂質からなる群から選択される、請求項33に記載のシステム。

【請求項39】 前記システムが、多孔質である、請求項1に記載のシステム。

【請求項40】 さらに、デキストラン硫酸を含有する、請求項2に記載のシステム。

【請求項41】 さらに、ポリエチレングリコールを含有する、請求項2に記載のシステム。

【請求項42】 さらに、アミカシンを含有する、請求項40または41に記載のシステム。

【請求項43】 さらに、銀スルファジアジン含有する、請求項40または41に記載のシステム。

【請求項44】 複合体化剤および薬物を含有する、システム。

【請求項45】 前記薬物が、塩の形態である、請求項44に記載のシステム。

【請求項46】 前記薬物が、アニオン性である、請求項45に記載のシステム。

【請求項47】 前記薬物が、カチオン性である、請求項45に記載のシステム。

【請求項48】 前記複合体化剤が、無極性である、請求項44に記載のシステム。

【請求項49】 前記複合体化剤が、コンドロイチン硫酸およびカチオン性ポリペプチドからなる群から選択される、請求項44に記載のシステム。

【請求項50】 前記複合体化剤が、コンドロイチン硫酸、ポリグルタミン酸、ポリアスパラギン酸、ポリヌクレオチド、カチオン性ポリペプチド、カルボン酸、シクロデキストリン、ポリオキシエチレンエステルまたはエーテル、および脱脂アルブミンからなる群から選択される、請求項44に記載のシステム。

【請求項51】 前記薬物が、ゲンタマイシン、クラリスロマイシン、ミノ

サイクリンおよびリンコマイシン、アミカシン、ペニシリン、セファゾリン、シプロフロキサシン、エンロフロキサシン、ノルフロキサシン、銀スルファジアジンおよびイミペネムからなる群から選択される抗生物質塩である、請求項44に記載のシステム。

【請求項52】 前記薬物が、リドカイン、ブピカイン、モルヒネおよびヒドロモルホン、ブピバカイン、クロロプロカイン、プロカイン、エチドカイン、プリロカイン、デゾシンおよびヒドロモルホンからなる群から選択される麻酔剤である、請求項44に記載のシステム。

【請求項53】 前記複合体化剤が、コンドロイチン硫酸である、請求項44に記載のシステム。

【請求項54】 さらに、ヒアルロン酸を含有する、請求項46に記載のシステム。

【請求項55】 前記薬物が、抗生物質である、請求項44に記載のシステム。

【請求項56】 前記抗生物質が、アミカシンである、請求項55に記載のシステム。

【請求項57】 前記コンドロイチン硫酸が、1つより多いサイズのフラグメントから構成される酵素消化物である、請求項53に記載のシステム。

【請求項58】 前記複合体化剤が、カルボン酸である、請求項44に記載のシステム。

【請求項59】 前記複合体化剤が、カプリル酸、ウンデシレン酸、ピペラシリン、ペニシリンV、ナフシリンおよびセファゾリンからなる群から選択される、請求項44に記載のシステム。

【請求項60】 非ヒト哺乳動物において薬物の持続放出を生じる方法であって、該方法は、該哺乳動物に、請求項1に記載のシステムおよび薬物を投与する工程を包含する、方法。

【請求項61】 前記投与が、皮下注射による、請求項60に記載の方法。

【請求項62】 非ヒト哺乳動物における感染を処置する方法であって、該方法は、該哺乳動物に、請求項1に記載のシステムおよび抗感染剤を含有する組

成物を投与する工程を包含する、方法。

【請求項63】 前記抗感染剤が、ゲンタマイシン、クラリスロマイシン、ミノサイクリンおよびリンコマイシン、アミカシン、ペニシリン、セファゾリン、シプロフロキサシン、エンロフロキサシン、ノルフロキサシン、銀スルファジアジン、イミペネム、ピペラシリン、ナフシリン、セファレキシン、バンコマイシン、ナイスタチンおよびアンホテリシンBまたはそれらの塩からなる群から選択される、請求項62に記載の方法。

【請求項64】 非ヒト哺乳動物における疾患を診断する方法であって、該方法は、該哺乳動物に、放射線不透過性マトリックスを投与する工程を包含する、方法。

【請求項65】 送達システムを作製する方法であって、該方法は、(a) 無機化合物、(b) 生体活性物質および(c) マトリックスバイオポリマーを混合する工程を包含する、方法。

【請求項66】 前記無機化合物および前記生体活性物質が、前もって混合され、次いで、前記マトリックスバイオポリマーに添加される、請求項65に記載の方法。

【請求項67】 非ヒト哺乳動物内の骨に足場を設ける(scaffolding)かまたは骨における欠損を満たす方法であって、該方法は、該骨に、請求項1に記載の送達システムを投与する工程を包含する、方法。

【請求項68】 哺乳動物において薬物の持続放出における使用のための組成物であって、該組成物は請求項1に記載のシステムおよび薬物を包含する、組成物。

【請求項69】 該組成物が皮下注射のためのものである、請求項68に記載の組成物。

【請求項70】 哺乳動物における感染の処置における使用のための組成物であって、該組成物が請求項1に記載のシステムおよび抗感染剤を含有する、組成物。

【請求項71】 前記抗感染剤が、ゲンタマイシン、クラリスロマイシン、ミノサイクリンおよびリンコマイシン、アミカシン、ペニシリン、セファゾリン

、シプロフロキサシン、エンロフロキサシン、ノルフロキサシン、銀スルファジアジン、イミペネム、ピペラシリン、ナフシリン、セファレキシン、バンコマイシン、ナイスタチンおよびアンホテリシンBまたはそれらの塩からなる群から選択される、請求項70に記載の組成物。

【請求項72】 哺乳動物における疾患の診断における使用のための組成物であって、該組成物が放射線不透過性マトリックスを包含する、組成物。

【請求項73】 骨に足場を設けるかまたは骨における欠損を満たす場合に使用するための組成物であって、該組成物が請求項1に記載の送達システムを包含する、組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

(発明の分野)

本発明は、一般に、薬物を含む化合物の制御放出用の無機物-ポリマー複合体の生成および使用に関する。

【0002】

(発明の背景)

骨髄炎だけでなく、失活組織、無血管性瘢痕組織、および血液供給が不十分な他の領域での感染の場合に、全身的な抗生物質治療は、しばしば、不十分である。抗生物質の血液レベルを高めることは、毒性を生じ得る。例えば、アミノグリコシドは、聴器毒性および腎毒性を生じ得る。抗生物質を用いた長期的な全身治療に伴う他の問題には、薬剤抵抗性の変異体の選択である。血管新生化が乏しい領域では、感染性微生物は、最低致死濃度より低い濃度に遭遇し得、これは、耐性形態の選択の機会を与える。また、大型動物の獣医学的診療では、全身的に使用するための抗生物質のコストは、課題であり得る。

【0003】

ポリメタクリル酸メチルの抗生物質処方物は、防腐性骨セメントとして、および経皮的な除去に使用されるワイヤがないかまたはワイヤに装着されている、いずれかのビーズとして、使用されている [H. W. Buchholzら、Chirurg. 43. 446 (1970)]。PMMAは、生体腐食性 (bioerodible) ではない。

【0004】

その代替物には、焼セッコウ (POP) があり、これは、マトリックスバイオポリマーまたは薬物複合体化剤なしで、 $\text{CaSO}_4 \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$ として使用されている [D. Mackeyら、Clin. Orthop. 167, 263 (1982) ; および G. W. Bowyerら、J. Trauma, 36, 331 (1994)]。ポリメタクリル酸メチルおよびPOPは、放出プロファイルに関して、比較されている。POPからの放出速度は、非常に速い傾向にある。

【0005】

ポリメタクリル酸メチルおよびPOPの両方は、寸法的に安定なビーズおよび他の構造物を生成するために、使用され得る。これらのアクリレートセメントまたはビーズは、前もって形成したポリメタクリル酸メチルポリマー、メタクリル酸メチルモノマーおよびフリーラジカル開始剤を混合することにより、形成される。発熱反応が起こり、それにより、100℃程度のマトリックス温度を生じる。ポリミキシンおよびテトラサイクリンのような抗生物質の多くは、これらの条件により、不活性化される[G. J. Pophamら、Orth, Rev., 20, 331 (1991)]。上で述べたように、ポリメタクリル酸メチルは、生体適合性であるが、再吸収性ではない。従って、局所感染を処置するのに使用されるビーズは、外科手術により回収されなければならず、これは、再感染の危険を伴う。

【0006】

POPビーズまたはペレットは、再吸収性であるが、劣った薬剤放出プロフィールを示す[G. W. Bowyerら、J. Trauma, 36, 331 (1994)]。

【0007】

ヒアルロン酸を含有する組成物は、薬理学的な物質の局所投与に使用されている[F. Della Valleら、米国特許第5, 166, 331号および米国特許第4, 736, 024号]。

【0008】

(発明の目的)

本発明の目的は、薬物の制御放出を可能にする安全な再吸収性送達システムを提供することである。

【0009】

本発明の目的は、制御可能な設定時間を有する送達システムを提供することにある。

【0010】

本発明のさらなる目的は、一旦、適当な位置になると、折りよい様式で固化する注射液である、送達システムを提供することにある。

【0011】

(発明の要旨)

本発明は、以下を包含する送達システムに関する：

- a) 水和および／または結晶化を受け得る無機化合物、および
- b) マトリックスポリマー、および／または
- c) 複合体化剤。

【0012】

他の実施態様では、このシステムは、複合体化剤および薬物を含有する。このシステムを、薬物と共に哺乳動物に投与することにより、哺乳動物において薬物の持続放出を生じる方法は、本発明に含まれる。本発明のなおさらなる実施態様は、放射線不透過性マトリックスを哺乳動物に投与することにより、この哺乳動物における疾患を診断する方法である。

【0013】

(発明の詳細な説明)

本発明は、好ましい放出動態を有する再吸収性マトリックスに関する。CaSO₄・1/2H₂Oのような無機化合物は、薬物を含む生体活性薬剤に存在下で、バイオポリマーと合わせて、マトリックスを生成し得る。

【0014】

この無機化合物に加えて、以下：

(i) マトリックスポリマー、および／または (ii) 複合体化剤、が存在する。本明細書中で使用する「マトリックスポリマー」との用語は、その腐食速度、設定時間を制御するのに供され、そしてこの送達システムの細孔およびチャンネルでの媒体の粘度を上げることにより、その放出プロフィールに影響を与えるポリマー（しばしば、バイオポリマー）を意味する。本明細書中で使用する「複合体化剤」との用語は、塩を形成するかまたはこの活性薬剤と結合するのに使用される試薬（しばしば、バイオポリマー）を意味し、これは、事実上、この活性薬剤の分子量を高め、その流出速度を低くする。この複合体化剤は、典型的には、凝集し得る低分子であり、これは、この活性薬剤に対して親和性を有する。薬理学的に受容可能な疎水性薬物複合体化剤には、タンパク質（例えば、アルブミ

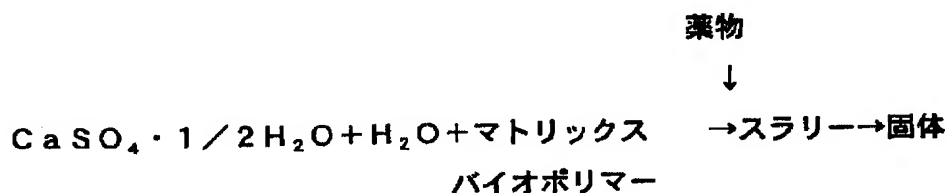
ン)、脂質またはシクロデキストリンが挙げられ、これらは、中性薬物分子または荷電分子（これは、無極性部分を含有する）と複合体化するのに、使用され得る。薬物を含有するリポソームは、この硫酸カルシウムマトリックス内に捕捉され得る。

【0015】

薬物を含有するマトリックスを形成するための反応スキームは、以下で示す：

【0016】

【化1】



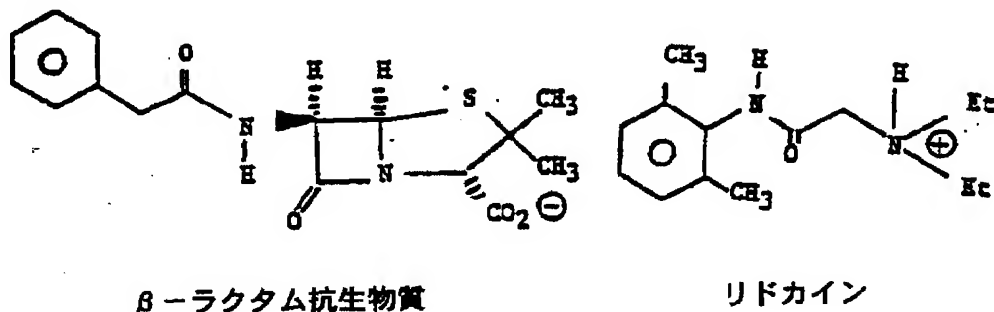
このスラリーの粘稠度および粘度は、このマトリックスバイオポリマーの量および性質に依存する。このスラリーは、結果として生じる固体の形成を用いて、インビボで注入され得る。

【0017】

薬物は、遊離しているかまたはこの薬物複合体化剤と複合体化されているかのいずれかの無機物-バイオポリマー複合体中で、存在し得る。この遊離の化合物は、比較的速く放出される。複合体化した薬物は、しばしば、この無機物-バイオポリマー複合体の生体腐食と付随して、比較的ゆっくりと放出される。抗生物質および局所麻酔薬は、この原理を説明するために、使用される：

【0018】

【化2】



この再吸収性無機物－バイオポリマー複合体は、遊離の抗生物質（例えば、ナトリウム塩として）を含有し得るか、またはポリカチオン（例えば、ポリペプチド（例えば、ポリミキシンBまたはアミノグリコシド））とのバイオポリマー複合体の形態であり得る。リドカインは、都合の良いことには、その塩酸塩として、その遊離塩基として使用され、またはコンドロイチン硫酸またはポリグルタミン酸の塩として、複合体化される。

【0019】

（I．一般的考察）

薬物と共に使用するための本発明の送達システムは、以下の必要条件を満たさなければならない：

- 1．安全性－非毒性、非免疫原性、非発熱性、非アレルギー性。
- 2．再吸収性－全ての成分は、同化可能であるか、または容易に排泄されるかのいずれかであるべきである。
- 3．安定性－このマトリックスは、滅菌可能であるべきであり、そして前駆体は、条件に合った貯蔵寿命を有するべきである。成型形態は、寸法的に安定であるべきである。
- 4．適合性－その材料および調製条件は、この薬物の化学的性質または活性を変えるべきではない。
- 5．プログラム可能性－その滞留時間および放出プロフィールは、調整可能であるべきである。

【0020】

典型的には、この無機物－ポリマー複合体マトリックスには、2種または3種の成分が存在する：

- 1．無機化合物、例えば、 $\text{CaSO}_4 \cdot 1/2 \text{H}_2\text{O}$
- 2．マトリックスポリマー、例えば、ヒアルロン酸またはデキストラン
- 3．複合体化剤、例えば、コンドロイチン硫酸、カチオン性ポリペプチド、またはシクロデキストリン。

【0021】

（無機化合物）

硫酸カルシウム・ $1/2\text{H}_2\text{O}$ （半水和物）は、好ましい無機成分である。その半水和物は、水を吸収し、そしてより高次の水和物として結晶化する。純粋な硫酸カルシウムマトリックスは、乏しい薬剤放出プロファイルを示す。マトリックスポリマーおよび複合体化剤—活性薬剤複合体を用いると、この放出プロファイルは改良される。他の無機物は使用され得、例えば、ケイ酸カルシウム、アルミン酸カルシウム、水酸化カルシウムおよび／またはリン酸カルシウムがある（Reference Book of Inorganic Chemistry (1951) Latimer, W. H., および Hildebrand, J. M., Macmillan, New York の 72、95、327 ページを参照のこと、この内容は本明細書中で参考として援用される）。

【0022】

この無機化合物は、相応な時間（すなわち、10分間～2時間）で、スラリーから固体へと進む。このマトリックスバイオポリマーは、この設定時間および放出プロファイルに影響を与える。ナトリウム塩および塩化物イオンは、インヒビターとして作用する。硫酸塩およびカルシウム塩は、この固化プロセスを促進する。ペントサンポリ硫酸カルシウム含有スラリーは、その対イオンとしてナトリウムを含有するものよりも速く固化する。

【0023】

有利な実施態様では、このマトリックスは、細胞（例えば、骨細胞）の流入を可能にするのに十分な多孔度を有する。実施例15を参照のこと。

【0024】

（ポリマー）

剤形からの活性薬剤（例えば、薬物）の流出を遅くするために、その粘度を高めるために、ポリマー（しばしば、バイオポリマー）がマトリックス中に含有される。ヒアルロン酸（例えば、1～5%）、タンパク質、例えば、コラーゲン（ゼラチン）、フィブリノーゲン（これらは、粘稠溶液（例えば、1～30%）を形成する）、およびデキストラン（例えば、1～50%）は、例である。粘度は、時間の関数として、変わり得る。加水分解酵素（例えば、プロテアーゼ）は、時間の関数として粘度を低下させてその流出を速めるために、およびその薬物勾

配の低下を補うため、含まれ得る。この特性は、望ましい放出プロフィールを与える。薬物使用のためには、バイオポリマー（生物学的起源のポリマー）が有利に使用される。

【0025】

（複合体化剤）

非経口マトリックスで使用するためのバイオポリマー—薬物複合体を製造するために、安全であることが公知であるポリマーが使用される。この目的に有用なポリマーには、以下が挙げられるが、これらに限定されない：

- グリコサミノグリカン（例えば、コンドロイチン硫酸、ヒアルロン酸）
- ポリヌクレオチド
- 酸性タンパク質
- ポリグルタミン酸
- ポリアスパラギン酸
- ペントサンポリ硫酸
- デキストラン硫酸

これらのポリマーは、獣医学またはヒト医学で使用するために、同化可能であるべきである。

【0026】

他の実施態様では、複合体化剤として、より分子量の低い化合物が使用され得る。例えば、カルボン酸（例えば、カプリル酸、ウンデシレン酸、ピペラシリン、ペニシリンV、ナフシリンまたはセファゾリン）。

【0027】

アニオン性薬物（例えば、一部の β -ラクタム抗生物質）を複合体化するのに有利なポリマーには、ポリペプチドカチオン（例えば、ポリミキシンおよびアミノグリコシド抗生物質（例えば、アミカシン））が挙げられる。正味の正電荷または負電荷を保有しない薬物または有意な量の無極特性を有するものには、中性の複合体化剤が使用される。例には、シクロデキストリン、Polysorb 80、および薬物と結合するタンパク質が挙げられる。この薬物を凝集し結合する低分子は、選択肢である。多分子凝集物を形成する無極性分子が使用され得る。

。この型のものは、リポソームによって例示される。異なる程度の無極性特性を有する一連の活性薬物は、有利には、この無極性複合体化剤と共に使用され得る。このようなシリーズは、ヒドロコルチゾンヘミスクシネートナトリウム、ヒドロコルチゾン、ヒドロコルチゾン酢酸、およびヒドロコルチゾンオクタノエートにより、例示される。

【0028】

複合体化剤を使用する理論的根拠は、ストークスの法則に基づく：

$$D \propto 1/Mv$$

D = 拡散係数

M = 薬物の分子量

v = 媒体の粘度

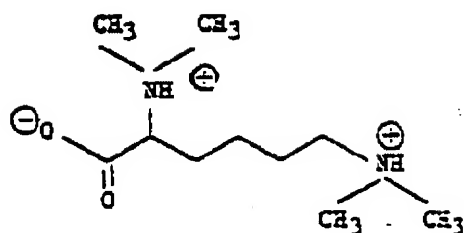
複合体化バイオポリマーを使用により、事実上、薬物の分子量は上昇する。このマトリックスバイオポリマーおよび薬物複合体化剤の両方の存在は、マトリックス内での粘度を増加し得、これは、拡散率を低くする。放出遅延の他の観点には、電気的な中性の維持が関与している。荷電した薬物がこの薬物複合体化剤から拡散するためには、まず、外部対イオンがこのマトリックスへと拡散し、そしてこの薬物を交換しなければならない。

【0029】

この薬物複合体化剤は、この薬物の放出を遅延するのに役立つ。この薬物複合体化剤は、カチオン性ポリマー（例えば、ポリペプチドカチオン、アミノグリコシド）、アニオン性ポリマー（例えば、コンドロイチン硫酸）および中性化合物（例えば、シクロデキストリン）または脂質もしくは脂質混合物の形態であり得る。また、コンドロイチン硫酸および他のポリアニオンは、テトラメチルーリンリンカーと共に、使用され得る。

【0030】

【化3】

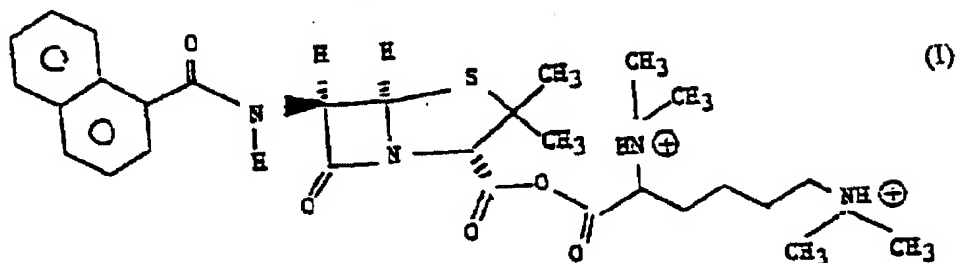


これは、 β -ラクタム抗生物質 (I) またはカルボキシル化 NSAID (II) との無水物結合中で、使用される：

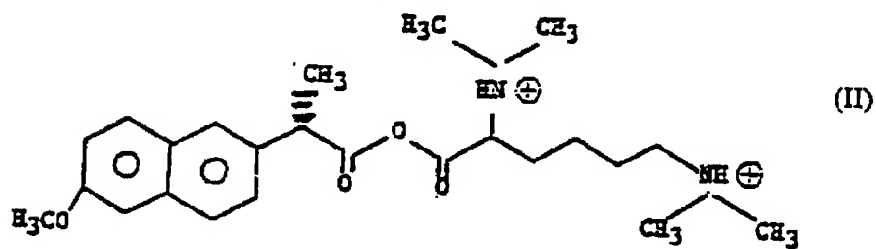
【0031】

【化4】

ナフシリン複合体



ナプロキサン複合体



種々のサイズの一連の薬物複合体化剤の使用は、漸増的に、より大きいアミン (プロカイン、ベンザチン、ポリミキシン、および他のポリペプチドカチオン) とイオンの複合体化したペニシリンGの例により、例示される。カチオン性薬物は、同様に、漸次大きいカルボン酸塩 (硫酸塩) 含有化合物に結合され得る。コンドロイチン硫酸の酵素的消化は、サイズのランダムな系列を構成し、そして好都合に調製される。

【0032】

本発明の1実施態様では、複合体化剤および薬物のみが存在している (無機物

はない) : 例えば、表1の組成E、H、J、K、LおよびOを参照のこと。本発明の他の実施態様では、マトリックスポリマーおよび薬物のみ(無機物はない)、例えば、ヒアルロン酸および薬物(例えば、抗生物質または麻酔剤)が存在している。薬物用ではない複合体は、第V章「非医学用途」で論述されている。

【0033】

本発明の有利な送達システムは、以下の表1で示す：

【0034】

【表1】

表1

処方物	CaSO ₄ 1/2H ₂ O	マトリックス ポリマー	複合体化剤	薬物
A R/100mg Ia	1g	HA - 0.6 ml (2%)		50 mg NF
B R/100mg Ia	1g	デキストラン 0.6ml (20%)	レシチン - 100mg	50 mg NF
C	1g	HA, 0.6 ml (2%)	ポリケルタミン酸	100 mg リドカイン
D	1g	HA, 0.6 ml (2%)	chon S	100mg アミカシン
E	-	HA, 0.6 ml (2%)	chon S	アミカシン 100 mg
F	1g	デキストラン - 6ml (20%) HA, 0.6 ml (2%)	ポリミキシン	Cef 100 mg
G	1g	HA, 0.6 ml (2%)		500 mg HC (10% a.i.)
H	-	HA, 0.6 ml (2%)		500 mg HC (10% a.i.)
I	1g	HA, 0.6 ml (2%)		50 mg リスアラチン
J	-	HA, 0.6 ml (2%)	chon S	リドカイン 100 mg
K	-	HA, 0.6 ml (2%)	chon S	モルヒネ 100 mg
L	-	HA, 0.6 ml (2%)	chon S	ヒドロモルヒネ 100 mg
M	1g	HA, 0.6 ml (2%)		50 mg Imip
N	1g	HA, 0.6 ml (2%)		5 mg BMP-2
O	-	HA, 0.6 ml (2%)	ポリミキシン	100 mg Imip
P	1g	-	0.6 ml chon S	リドカイン 24 mg
Q	.5g	HA, 1 ml (2%)		HA
R*	1g	デキストラン 200 mg (固体)	-	リドカイン 100 mg (固体)
S	1g	ゼラチン(10%) 0.6 ml	-	リドカイン 100 mg (固体)

R = 放射線不透過性

Ia = ヨーヅバミド

HA = ヒアルロン酸、ナトリウム塩

CD = 2-ヒドロキシプロピル- (3-シクロデキストリン)

NF = ノルフロキサシン

Imip = イミペネム

Cef = セファゾリン

HC = CD中のヒドロコルチゾン

Chon S = コンドロイチン硫酸

LD = リドカイン

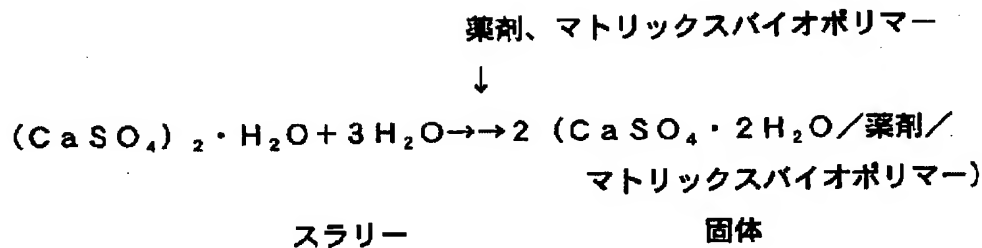
* スラリーは、水0.6mlを用いて製造する。

I I. 無機物-バイオポリマー複合体-薬物マトリックスの生成および投与様式

この無機物-バイオポリマー複合体マトリックスの形成の原理は、以下の反応で表わされ得る：

【0035】

【化5】



この薬剤は、遊離しているかまたは薬物複合体化剤と複合体化して、好都合には、細かく粉砕した固体としての硫酸カルシウムと混合される。このマトリックスバイオポリマーは、その設定時間および薬剤放出プロフィールに影響を与えるために、含有される。

【0036】

この設定時間は、使用者が、23ゲージ針またはそれより大きな針を備えた注射器を用いて、液体形態で、この無機物-バイオポリマー複合体マトリックスを投与し得るように、調整され得る。このマトリックスは、その後、すぐに固化する。このスラリーを、スパチュラまたは第二注射器を用いて、注射器の容器へと移すことは簡便である。そのプランジャーが挿入され、そしてこの無機物-バイオポリマー複合体マトリックスは、空気の排除後に、注入される。その金型からの離型を促進するために、脂肪酸の塩（例えば、1～3%ステアリン酸カルシウム）が含まれ得る。皮下注射は、慣用的に25ゲージの針を取り付けた注射器を用いて行われ得る。金型への分配は、先の鈍い針を取り付けた注射器、またはある場合には、ピペットを用いて、達成され得る。この液体注射は、皮下注射、筋肉内注射または静脈内注射であり得る。有利なことに、この投与は、非経口注射により、行われる。

【0037】

この固形マトリックスの投与は、外科的移植、経口、静脈内注射、動脈内注射

または非経口投与によるものであり得る。この薬物（例えば、麻酔剤または抗炎症剤）の投与には、特定の部位が標的化され得る。

【0038】

この薬剤は、好都合には、細かく粉碎し、そして硫酸カルシウムと混合され得る固体として、使用される。このマトリックスポリマーは、慣用的に、溶液として使用される。代表的な処方物では、以下の割合および成分が使用される：

【0039】

【表2】

成分	量
硫酸カルシウム	1 g
薬剤	50 mg
マトリックスバイオポリマー（2%）	0.6 ml

この硫酸カルシウムの量が1 gに設定されるならば、使用される薬剤の量は、1～200 mgの範囲であり、そしてこのマトリックスバイオポリマーは、0.4～3 mlの範囲である。このマトリックスバイオポリマーの濃度は、0.1～50%の範囲である。

【0040】

混合前にこれらの成分を冷却により、反応を遅くする。液体／固体比の増加もまた、この反応を遅くする傾向にある。低分子量アルコール（例えば、プロパノールおよびブタノール）は、設定時間を有意に延長する。2種のマトリックスバイオポリマーの影響を、表2で示す。

【0041】

ポリエチレングリコール（PEG）は、薬物および硫酸カルシウムを懸濁するために、使用され得る。その固化は、PEGにより、遅延される。塩化物およびナトリウム塩もまた、固化を阻害する。水の有効性もまた、固化速度を制御する手段として、使用される。銀スルファジアジンクリームは、水中で固化する。イソプロパノールが拡散して出て、そして水が拡散して入るが、ここで、硫酸カルシウム半水和物と反応し、その結果、硬化する。得られた物質は、次いで、この薬物をゆっくりと放出する。実施例11を参照のこと。局所処方物により、非生

物学的起源の複合体化剤および／またはマトリックスポリマーの選択が可能となる。例には、ポリエチレングリコール（PEG）およびポリビニルピロリドン（PVP）が挙げられる。

【0042】

【表3】

表2

マトリックスバイオポリマーによる設定時間の変化

A. ヒアルロン酸（HA）

硫酸カルシウム	HA（%）	設定時間（分）
1 g	0.6 ml（0）	75
1 g	0.6 ml（0.2）	60
1 g	0.6 ml（2）	20

B. デキストラン

硫酸カルシウム	HA（%）	設定時間（分）
1 g	0.6 ml（0）	75
1 g	0.6 ml（10）	15
1 g	0.6 ml（20）	25
1 g	0.6 ml（50）	80

デキストラン（臨床グレード）は、低濃度にて、便利な促進剤である。この溶液は、HA溶液ほど粘性ではなく、そしてデキストランは、安価である。

【0043】

この無機-バイオポリマー複合体は、注射またはカプセルでの使用のために、球体、顆粒、円柱、錠剤およびビーズ（マイクロビーズを含む）として、形成され得る。後者は、このスラリーを、急速に攪拌している水非混和性媒体へと分配することにより、形成され得る。これらのビーズのサイズは、この界面活性薬剤の量および性質ならびに攪拌速度により、決定され得る。ビーズ（30～60 μ ）を生成するためのミリングまたは篩い分けは、代替的なアプローチである。整形外科用途および歯科用途には、この無機物-バイオポリマー複合体マトリックスは、骨構造中の空隙に一致するように、特定の形態に成形および／または刻まれ得る。処理しにくい固体の形成直前では、この物質は可塑性であり、そして好

都合には、不規則なジオメトリーの開口部に嵌るように成形され得る。

【0044】

(III. 放出プロフィール)

理想化した放出プロフィールは、3つの相を有する。その破裂相 (burst phase) は、多くの薬剤には必須ではないが、麻酔剤および抗菌剤には、有利である。その維持 (すなわちゼロ次) 相は、この複合体化薬剤の遅延型放出の望ましい結果である。終局相と呼ばれる降下 (drop-off) は、その生体腐食プロセスが結末を迎えるにつれて起こる。種々のサイズのビーズのサブバッチ、薬剤負荷、および放出プロフィールは、所望の放出プロフィールを得るためにブレンドされ得る。

【0045】

この放出プロフィールの制御に関して、以下により示される拡散速度を考慮すべきである：

$$\text{速度} = DA \left(d[m] / dx \right) \quad (1)$$

D = 拡散係数

A = 表面積

$d[m] / dx$ = 薬物勾配

また、ストークスの法則によると：

$$D \propto 1 / Mv \quad (2)$$

D = 拡散係数

M = 分子量

v = 粘度

である。

この薬物複合体化剤の使用は、この薬物の有効分子量を変更する。このマトリックスの密度および組成は、この送達システムの内部粘度に影響を与える。

【0046】

種々のサイズの薬物複合体化剤の同時使用は、有利に用いられる。例えば、カリウム塩の形態のペニシリンG、プロカイン、ポリミキシン、およびアミノグリコシド (例えば、アミカシン) が使用され得る。一定範囲のサイズを有するポリ

アニオンは、グリコサミノグリカンを酵素的に消化することにより、製造され得る。

【0047】

この送達装置の形態は、この表面積に影響を与える。例えば、球体の表面積は、以下により示される：

$$A = 4 \pi r^2 \quad (3)$$

球体の体積は、以下により示される：

$$V = 4 \pi r^3 / 3 \quad (4)$$

(3) と (4) とを組み合わせると、以下が得られる：

$$A / V = 3 / r \quad (5)$$

等式 (5) によれば、ビーズが小さくなるにつれて、一定体積の無機物-バイオポリマー複合体あたりの表面積は、大きくなる。小ビーズとして分散した 1 c c の無機物-バイオポリマー複合体マトリックスは、大ビーズとして分散した 1 c c のものよりも、速く薬剤を送達する。所望のゼロ次放出プロファイルは、種々のサイズのビーズの適当なブレンドを使用することによりアプローチされ得る。

【0048】

インビボでの滞留時間および生体適合性は、ハムスターを使用して評価した。無機物-バイオポリマー複合体マトリックスを、皮下注射した (0.3 ml)。一定間隔で、これらの動物を屠殺して、組織/経路分析により判断される滞留時間および注射部位の状態を決定した。全ての処方物は、非常に良好に寛容性であった。硫酸カルシウムの割合または密度は、滞留時間の重要な因子であった。密度のより高い処方物は、より長く持続した。硫酸カルシウム/HA (3/2) は、35 日間の滞留時間を示す。硫酸カルシウム/HA (1/2) は、20 日間の滞留時間を示す。硫酸カルシウム/HA (1/1) から製造した球体ビーズ (直径 3.2 mm) は、10 日間持続した。安息香酸銀を含有するビーズは、2 週間持続し、そして局所組織に対する毒性を有さず、良好な寛容性であった。

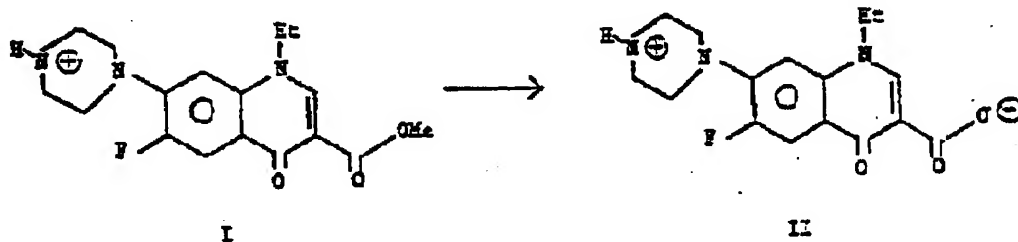
【0049】

この放出プロファイルを制御する他の手段は、薬剤前駆体に関する。この前駆体はそのネイティブな化合物に変換される場合、この薬物複合体化剤に対するそ

のアビディティ（親和性）は低下し、それは、次いで、その拡散率を高め、それにより、二相性の放出プロフィールを生じる。ポリマーに共有結合された分子の放出とは反対に、この実施態様は、極性の変化に依存している。以下を考慮のこと：

【0050】

【化6】



化合物 I は、生理的な pH にて、正に荷電されている。それは、コンドロイチン硫酸に強く結合している。それが加水分解して化合物 II を形成するにつれて、その正味の電荷はゼロになり、結果として、この放出は加速される。二相性の放出プロフィールは、遊離の II が剤形で含有されたときの結果である。この放出プロフィールは、そのカルボキシ基に結合されている加水分解可能基の性質により、制御され得る。この加水分解可能基は、エステル、無水物または他の不安定な官能基であり得る。

【0051】

(I V. 薬物)

(A. 非タンパク質薬剤)

本明細書中で記述した送達システムは、以下のものの持続放出によく適している：鎮痛剤、麻酔剤、麻薬拮抗調製物（例えば、ナルトレキソン）、抗微生物剤、防腐剤（例えば、銀イオン、および銀スルファジアジン、過酸化カルシウム、次亜塩素酸カルシウム）、抗凝固剤、抗腫瘍剤、抗うつ剤、抗糖尿病剤、降圧剤、抗炎症剤、制吐剤、食欲抑制薬、抗潰瘍剤、心臓血管剤、軟骨保護剤、避妊薬、抗ヒスタミン剤、利尿薬、ホルモン／抗ホルモン、免疫抑制薬、麻薬解毒剤、尿酸排泄剤、および創傷治癒促進剤。

【0052】

全身処置に対する論理的な代替には、抗生物質の局所放出用の送達システムを使用することがある。この場合、血中レベルを低いままにしつつ、その治療コンパートメントにて、最小致死濃度よりもずっと高いレベルが達成され得る。無機物バイオポリマー複合体は、外科的な壊死組織切除後、ビーズとして移植され得るか、またはこのマトリックスは、引き続いた固化を伴って、液体として注射され得る。

【0053】

抗生物質を含有する無機物－バイオポリマー複合体は、骨髓炎により生じた骨の空洞を充填する際に、特に有用である。感染した骨または他の組織の近くに抗生物質－無機物－バイオポリマー複合体を配置することにより、微生物の根絶が生じ、そしてこの無機物－バイオポリマー複合体の再吸収により、無菌治癒が可能となる。骨の病変を処置するとき、骨形成タンパク質もまた、新しい骨の成長を促進するために、含有され得る。

【0054】

無機物－バイオポリマー複合体は、他の局所感染（例えば、関節敗血症、手術感染、創傷感染、子宮感染、口腔－歯－歯周感染、膣炎および局所膿瘍）の治療に有効である。おそらく、病原因子には、以下が挙げられる：

【0055】

【表4】

Aeromonas, Capnocytophaga, Citrobacter, Clostridium, Edwardsiella, Eikenella, Enterobacter, Enterococcus, E. Coli, Fusobacterium, Hafnia, Kingella, Klebsiella, Moraxella, Morganella, Mycobacterium, Pasturella, Peptostreptococcus, Plesimonas, Proteus, Pseudomonas, Staphylococcus, Streptococcus, and Vibrio.

局所感染の処置に有利な抗菌剤は、以下の特性を有する：

1. 殺菌性 (cidal)
2. 広域スペクトル
3. 局所組織に対する非毒性
4. 溶解性および移動性（すなわち、炎症が起こった膜を容易に通過すること

）

特に重要な抗感染剤には、ゲンタマイシン、クラリスロマイシン、ミノサイクリンおよびリンコマイシン、アミカシン、ペニシリン、セファゾリン、シプロフロキサシン、エンロフロキサシン、ノルフロキサシン、銀スルファジアジン、イミペネム、ピペラシリン、ナフシリン、セファレキシン、バンコマイシン、ナイスタチンならびにアンホテリシンBまたはそれらの塩が挙げられる。アミカシンーピペラシリンおよびアミカシンーカプリル酸の塩は、より遅い放出を提示するという点で、有用である。さらに、アミカシンは、ピペラシリンおよび他の β -ラクタムと相乗的に作用する。

【0056】

リスクの高い外科的手順では、この抗生物質無機物ーバイオポリマー複合体は、予防的に使用され得る。腹部の手術では、抗生物質のビーズは、重要な部位での抗生物質の保護を与えるように分配され得る。切開部する際に抗生物質ビーズを配置することは、しばしば、有利である。

【0057】

軟骨保護剤（コンドロイチン硫酸、ヒアルロン酸、ペントサンポリ硫酸およびデキストラン硫酸）もまた、必要に応じて、抗感染剤と共に使用され得る。

【0058】

抗炎症剤の局所送達用の無機物ーバイオポリマー複合体は、変形性関節症、変形性関節疾患、および他のこのような病気の治療に対して、非常に有望である。中性形態および荷電形態は、共に、有利に使用される。例えば、ポリミキシンと複合体化された遊離のヒドロコルチゾンおよびヒドロコルチゾンコハク酸塩は、有用な組み合わせである。この抗炎症性無機物ーバイオポリマー複合体は、病気のある関節、腱、鞘などに隣接して配置される。注射可能移植片および予備成形された移植片の両方として、関節鏡手順と共に使用され得る。NSAIDもまた、目的のものであり、これには、ナプロキセン、およびジサリチル酸塩が挙げられる。NSAID（例えば、鎮痛剤（例えば、アスピリン））および他の薬物は、経口投与用に、錠剤またはカプセル形態で処方され得る。

【0059】

疼痛制御用の無機物ーバイオポリマー複合体は、主として、遊離および複合体

化カチオン性麻酔剤（例えば、リドカイン、ブピカイン（b u v i c a i n）、ブピバカイン、クロロプロカイン、プロカイン、エチドカイン、プリロカイン、デゾシン、ヒドロモルホンなど）に基づく。有利な薬剤複合体化剤は、コンドロイチン硫酸である。関節鏡手順に続いて、錠剤またはビーズが特に有用である。移植片は、その関節カプセルの次に、側方および内側に配置される。3～5日間にわたって、疼痛の軽減が提供され、これは、麻酔剤の全身的な使用をなくすかまたは著しく少なくする。

【0060】

外科的処置および診断処置と共に、コンドロイチン硫酸および2種の生体活性化合物ーフェンタニルおよびドロペリドールの複合体を使用することにより、鎮痛および鎮静が提供される。これらの活性薬剤の遊離形態および結合形態の同時使用により、所望の効果の迅速な始まりを提示し、続いて、このポリマー塩からの持続放出が得られる。

【0061】

抗腫瘍剤（例えば、イホスファミド、シトキサン（c y t o x a n）、カルボプラチン、シスプラチン、ロイプロリド、ドキソルビシン、カルムスチン、ブレオマイシン、およびフルオロウラシル）は、局所的な化学療法用の無機物ーバイオポリマー複合体で処方され得る。局所的に汎発した腫瘍が発見されて外科的な除去が賢明でないと思われる状況では、注射による無機物ーバイオポリマー複合体の投与が有利である。荷電した薬剤は、遊離状態だけでなく、薬剤複合体化剤との塩として使用され得る。中性分子は、シクロデキストリンおよび乳化剤と共に処方され得る。また、切除に続いて、再発予防薬として、その腫瘍が残した空隙には、抗腫瘍無機物ーバイオポリマー複合体が配置され得る。

【0062】

放射線不透過性の無機物ーバイオポリマー複合体は、この複合体に、 BaSO_4 、ヨージパミドまたは他の画像化剤を包含することにより、製造され得る。これらの処方物は、手術中および術後にて、X線撮影で、容易に視覚化され得る。

【0063】

あらかじめ成形したビーズおよび錠剤は、予防的な抗感染剤として、および疼

痛制御剤として使用され得る。これらの無機物-バイオポリマー複合体は、整形外科処置（例えば、関節鏡検査および関節形成術）の終結時にて、特に有用である。

【0064】

（B．薬物タンパク質）

本明細書中で使用される「薬物」との用語は、小分子だけでなく、タンパク質も包含する。「タンパク質」との用語は、天然に生じるタンパク質、組み換えタンパク質、タンパク質誘導体、化学的に合成したタンパク質、および合成ペプチドを包含する。対象発明で有用な薬物タンパク質には、コロニー刺激因子（CSF）（これには、G-CSF、GM-CSFおよびM-CSFが含まれる）；エリスロポエチン；インターロイキン、IL-2、IL-4、IL-6など；インターフェロン；増殖因子（GF）（表皮-GF、神経-GFを含む）；腫瘍壊死因子（TNF）；ホルモン／生体活性ペプチド；ACTH；アンギオテンシン、心房性ナトリウム利尿ペプチド、ブラジキニン、ダイノルフィン／エンドルフィン／ β -リポトロピンフラグメント、エンケファリン；胃腸ペプチド（ガストリンおよびグルカゴン（glucagon）を含む）；成長ホルモンおよび成長ホルモン放出因子；黄体形成ホルモンおよび放出ホルモン；メラニン細胞刺激ホルモン；ニューロテンシン；オピオイド（opioide）ペプチド；オキシトシン、バソプレシンおよびバソトシン；ソマトスタチン；サブスタンスP；凝固因子（例えば、第VII因子）；血栓溶解因子（例えば、TPAおよびストレプトキナーゼ）；「代償療法」で使用する酵素（例えば、グルコセレブロシダーゼ、ヘキソサミニダーゼA）；ならびに予防ワクチンおよび治療ワクチンで使用する抗原（例えば、破傷風トキソイドおよびジフテリアトキソイド）が挙げられる。特に重要な薬物タンパク質は、以下に見られる：

【0065】

【表5】

薬物

G-CSF

エリスロポエチン

「代償」酵素

ホルモン類

サイトカイン類（例えば、コロニ
ー刺激因子（例えば、GM-CSF）、インターフェロン（例えば、
IFN- α 、IFN- β ）、イン
ターロイキン（例えば、IL-1、
IL-2およびIL-6）ならびに
TNF）

ワクチン抗原

BMP-2

創傷治癒促進因子

r h-リゾチーム

成長因子

上記のインヒビター/アンタゴニスト

臨床適応

骨髄抑制性の化学療法に対する補助

貧血症、腎臓病

酵素の遺伝性遺伝子欠損

内分泌腺不全、ホルモン感受性癌の治療、避
妊、増殖促進

免疫アジュバント

免疫-予防的および治療的

骨置換

火傷、外傷

抗菌剤

成長促進

(V. 非医学用途)

本発明のマトリックスの農業および工業用途がある。これらのポリマーは、必ずしも、生物学的起源ではない。例えば、このマトリックスポリマーは、以下から選択され得る：ポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、デンプン、キサンタン、セルロースおよびセルロース誘導体（例えば、カルボキシメチルセルロース）。非イオン性複合体化剤の例には、ポリオキシエチレンエステルおよびエーテル、および生物起源または非生物起源のいずれかの界面活性薬剤が挙げられる。イオン性複合体化剤の例には、ポリアクリル酸、アルギン酸、デキストラン硫酸、ポリビニルピリジン、ポリビニルアミン、ポリエチレンイミンおよび合成脂質化合物が挙げられる。

【0066】

本発明のマトリックスと共に使用され得る生物活性化合物の例には、滅菌剤、フェロモン、除草剤、農薬、殺虫剤、殺真菌剤、殺藻剤、成長調節剤、殺線虫剤

、忌避物質および栄養物が挙げられる。

【0067】

以下の実施例は、本発明の組成物および方法の例示であって、限定ではない。当業者に明らかである通常直面する種々の条件およびパラメータの他の適切な改変および適応は、本発明の精神および範囲内である。

【0068】

(実施例)

(実施例1)

(放射線不透過性ノルフロキサシン-無機物-バイオポリマー複合体の調製)

$\text{CaSO}_4 \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$ を、 120°C で4時間加熱することにより滅菌し、次いで、1gのアリコートに分割し、これらを、デシケータ中にて、個々のプラスチック容器に保存する。硫酸カルシウム(1g)、ノルフロキサシン50mg、およびヨージパミド110mgを、全て細かく粉碎し、十分に混合する。この混合物に、冷ヒアルロン酸溶液(2%)0.6mlを添加する。このスラリーを、一様な粘稠度まで混合し、そしてスパチュラで、3ml注射器の容器へと装填する。そのプランジャーを交換し、そして空気を追い出す。この注射器に針を取り付け、そしてこの無機物-バイオポリマー複合体を、投与または金型内での成型用に準備する。

【0069】

(実施例2)

(リドカインマトリックスの調製)

硫酸カルシウム半水和物(1g)を、細かく粉碎したデキストラン(臨床グレード、0.2g)およびリドカイン(0.1g)と混合した。この固形混合物を、次いで、水0.6ml、またはそれ代わりに、HA(2%)0.6mlと共に攪拌した。このスラリーを、スクリュウキャップバイアルに、各0.2mlで分配した。室温で24時間後、これらの試料を冷却した。この放出実験は、1バイアルあたり1mlの緩衝液を用いて、24時間間隔で変化させて、 37°C で行った。この放出緩衝液は、0.1%アジ化ナトリウムを含有するPBSであった。

リドカインの濃度は、分光光度的に測定した（260 nm）。以下の表3を参照のこと。

【0070】

【表6】

表3

マトリックスバイオポリマーを用いるマトリックス（B）
および用いないマトリックス（A）についてのリドカインの放出

マトリックスA		マトリックスB（11%デキストラン）	
日	%放出	日	%放出
1	85	1	24
2	10	2	26
3	1	3	22
4	1	4	15
5	1	5	6

（実施例3）

（結合型アミカシンおよび遊離型アミカシンを含有する無機物-バイオポリマー複合体の調製）

コンドロイチン硫酸溶液（ナトリウム塩、5%）を、Dowex-50のカラムに通すことにより、その酸性形態に変換する。残渣分子量が500であると仮定して、0～4℃で、化学量論量のアミカシン遊離塩基を添加する。pHを7に調整し、その生成物を凍結させる。あるいは、この生成物を凍結乾燥し、そしてデシケータにて保存する。その薬物複合体化剤としてコンドロイチン硫酸を用いて、この手順により、他の複合体が製造され得る。リドカイン、モルヒネ、ゲンタマイシン、クリンダマイシンおよびドキシソルビシンは、例である。

【0071】

硫酸カルシウム（1g）を、コンドロイチン硫酸-アミカシン（上記）50mgおよびアミカシン硫酸25mg（1：2）と十分に混合する。ヒアルロン酸溶液（0.6ml、2%）を添加し、そしてその混合物を、実施例1で記述したように、取り扱う。

【0072】

(実施例4)

(シスプラチンビーズの調製)

硫酸カルシウム（1 g）を、細かく粉碎したシスプラチン（シスージアミンジクロロ白金）50 mgと混合する。この混合物に、ヒアルロン酸溶液（2%）0.6 mlを添加し、このスラリーを、実施例1で記述した3 ml注射器に移す。20ゲージの鈍端針を用いて、この無機物-バイオポリマー複合体を、球形穴を有するテフロン金型（直径3.2 mm）に注入する。室温で48時間後、この金型を割り、ビーズを、無菌条件下にて、歯科用探針（explorer）で取り出す。ビーズを、腫瘍の回りまたは腫瘍除去部位の回りに、再発防止の試みのために、外科的に作製したスリット内に置く。

【0073】

(実施例5)

(セファゾリン-無機物-バイオポリマー複合体の調製)

ポリミキシン硫酸溶液（10%）を0～4℃に冷却する。化学量論量の水酸化バリウム溶液を添加して、ポリミキシンおよび不溶性硫酸バリウムの遊離塩基を生成する。4当量のセファゾリン（50% THFに溶解した）を添加する。粉末化後、この懸濁液を濾過して、この硫酸バリウムを除去する。その残留物を洗浄して、この結合物の全てを回収する。濾液および洗浄の合わせた溶媒をエバポレートし、そしてこのポリミキシン-セファゾリン塩を、その固体として、使用する。硫酸カルシウム（1 g）を、ポリミキシン-セファゾリン塩100 mgおよびセファゾリン-ナトリウム50 mgと混合する。この固体混合物に、ヒアルロン酸（2%）0.6 mlを添加する。このスラリーを直接投与するか、またはビーズまたは錠剤金型に入れる。他の塩基性ポリペプチドまたはアミノグリコシドがポリミキシンの代わりに、使用され得る。

【0074】

(実施例6)

(ペニシリンG-無機物-バイオポリマー複合体)

ペニシリンGを、カリウム塩として、プロカイン、ベンザチンおよびポリミキ

シンと同時に使用する。硫酸カルシウム2 gに、ペニシリンG-カリウム100 gと、プロカイン-ペニシリン100 mg、ならびにポリミキシン-ペニシリンおよびアミカシン-ペニシリンの各々50 mgとを添加する。十分に混合した後、20%デキストラン1.2 mlを添加し、そしてこのスラリーを、上記のように取り扱う。

【0075】

(実施例7)

(抗炎症性無機物-バイオポリマー複合体)

以下の形態のヒドロコルチゾンと共に、無極性薬物複合体化剤（例えば、Polysorb 80）を使用する：

A=ヒドロコルチゾンヘミスクシネート-ナトリウム

B=ヒドロコルチゾン

C=ヒドロコルチゾン酢酸

D=ヒドロコルチゾンオクタン酸

硫酸カルシウム1 gに、上記A、B、CおよびDの各々25 mgを添加する。この混合物に、20%デキストラン（0.6 ml）と、Polysorb 80（100 μ l）を添加する。このスラリーを、上記のように取り扱う。

【0076】

(実施例8)

(除草剤（ジノセブ（dinoseb））無機物-ポリマー複合材料)

Dinosebを、溶媒として水を用いて、ポリエチレンイミン（PEI）と結合させる。PEI溶液（10%）1 mlに、ジノセブ200 mgを添加し、そしてそのpHを、ほぼ中性に調整する。この混合物（600 mg）を硫酸カルシウム1 gと合わせ、そしてそのスラリーを、水非混和性媒体（例えば、ゴマ油）を用いて、ビーズを生成するのに使用する。長期持続根成長刺激剤を製造するために、ジノセブに代えて、ナフタレン酢酸が使用され得る。

【0077】

(実施例9)

(骨感染の処置)

3ヶ月齢の子ウマは、骨折があったが、感染（Enterobacter）が生じた時点まで、外科的に首尾よく処置した。ノルフロキサシン（表1の処方物A）を含有するマトリックスを、この感染を治療するのに使用した。その空洞の徹底的な壊死組織切除後、その空隙を、新たに調製したマトリックスで満たした。この治療後、外科的な処置は必要ではなかった。この感染を根絶し、1ヶ月後、跛行（lameness）の兆候はなかった。

【0078】

（実施例10）

（塩であるアミカシン-コンドロイチン硫酸の調製）

コンドロイチン硫酸（1g）を蒸留水4mlに溶解し、そして0～4℃のTCA（1ml、32%）を、0℃で、攪拌しながら、添加する。この溶液を、冷エタノール20mlに注ぐ；沈殿物をフィルター上で集め、洗浄し、そして乾燥する。1当量の固形アミカシン（遊離塩基）を添加する。この溶液をpH7.4に調整する。それは、そのまま使用され得るか、またはアミカシン硫酸を補充され得る。

【0079】

（実施例11）

（銀スルファジアジンクリーム-局所抗感染剤の調製）

成分A-単一相（40～50°）を形成するために暖めたPEG 400（520g）+PEG 3350（200g）

成分B-無水イソプロパノール170mlに溶解したPVP K-30（60g）

成分C-無水イソプロパノール30mlに懸濁した銀スルファジアジン（微細型）20g

調製：成分A、BおよびCを、45～55°で攪拌しながら、混合する。この懸濁液に、攪拌しながら、硫酸カルシウム半水和物1kgを徐々に添加する。混合が完了した後、その生成物をポリプロピレン容器に移し、そして室温以下で保存する。この生成物は光から保護する。粘度は、PEG 3350に対するPEG 400の相対量を増やすことにより、低下され得る。その逆もまた、正しい

。硫酸カルシウムの重量は、他の成分の重量を一定に保ちつつ、50%まで低下され得る。この生成物を、次いで、ノズル末端キャップおよびポリエチレンシール付きの32ml注射器にパッケージングする。

【0080】

使用：銀スルファジアジンクリームを、ウマの鳶口瘡および白線病（white line disease）の治療用に示す。外来物質および壊死組織を除去した後、蹄叉の裂溝に集中して、銀スルファジアジンクリームを、その蹄に塗った。最良の結果を得るために、注射器は、70～90°で使用した。この生成物は、各蹄鉄を打つ際に、蹄鉄またはパッドの下に予防的に使用するのに、特に有利である。

【0081】

（実施例12）

（銀スルファジアジンペースト－馬蹄の再構成のための局所抗感染剤）

成分A－銀スルファジアジンクリーム（上記）

成分B－50%アルコール（例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール）中の2%ヒドロキシプロピルメチルセルロース

調製：30～40°で、2部の成分Aを1部の成分Bと混合して、濃厚ペーストを形成する。この生成物を、閉じたポリプロピレン桶で保存し、そして光から保護する。

【0082】

使用：馬蹄の切除に続いて、スパチュラを用いて、銀スルファジアジンペーストを塗り、この馬蹄の空隙を埋めて再形成する。投薬されていないプラスチック馬蹄再構成時にて、使用され得る。

【0083】

（実施例13）

（銀スルファジアジンビーズ－局所抗感染剤）

調製：硫酸カルシウム半水和物1gおよび銀スルファジアジン（USP、微細型）75mgを十分に混合する。溶液D（0.5ml）を用いて、スラリーを作製する。形成する固体を、粉末へと粉砕する。50ミクロン未満の粒径が、うま

く作用する。溶液Dは、10%デキストラン硫酸（ナトリウム形態、USP, MW=8,000）であり、これは、滅菌濾過されている。

【0084】

使用：これらのビーズは、開口創傷にて、直接使用され得る。非水性有機軟膏基剤に組み込むことは、有用である；白色ワセリンは、ポリエチレングリコールベースの処方物と同様に、適切な選択である。プロピレングリコールまたは他の液体ビヒクル中のこれらのビーズの懸濁液は、外耳炎（Otitis Externa）の治療に有益である。

【0085】

（実施例14）

（銀スルファジアジンフィルム—局所抗感染剤）

これらのフィルムは、50%アルコール中の2%HPMCを用いて、成型する。上記銀スルファジアジンビーズ（1～5重量%）を、このHPMC溶液に分散させ、そしてこの分散液を、ガラスまたはプラスチック面へと注ぐ。溶媒をエバポレーションにより、非常に強力なフィルムが得られる。他のフィルムを形成する技術もまた適用可能である。これらのフィルムは、創傷の包帯および帯具に組み込み得る。このフィルムは、空气中で安定であるが、水または湿った組織と接触すると、溶解する。一旦、湿気と接触すると、これらのマイクロビーズは、銀スルファジアジン（これは、広域スペクトルの細菌、酵母および真菌に対して、活性である）を放出し始める。

【0086】

（実施例15）

（多孔質整形外科充填剤）

この調製物は、摘出窩、歯周欠損、整形外科欠損、根管、および骨折修復後のネジチャンネルなどを満たすのに、使用され得る。多孔質により、骨細胞のような細胞の浸透が可能となる。生物活性薬剤（例えば、抗感染剤および骨形成性化合物）が包含されてこのマトリックスが再吸収される際に、無菌環境で、骨再吸収を促進し得る。

【0087】

成分A = $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2 / \text{NaHCO}_3$ (1/1)

成分B = 硫酸カルシウム半水和物

成分C = バイオポリマー溶液 (例えば、実施例13の溶液D)

成分A (0.1~0.3 g) および成分B (0.7~0.9 g) を十分に混合する (全量 = 1 g)。次いで、この固体混合物を、バイオポリマー溶液0.6 ml とブレンドする。このスラリーを、直ちに、注入して、インサイチュで固化させる。アミカシン硫酸 (50~100 mg) は、抗生物質として、含有し得る。

【0088】

(実施例16)

(無菌アミカシンマトリックスの調製)

硫酸カルシウム半水和物を、乾熱 (120° で4時間) により滅菌する。溶液Aは、以下のようにして調製する。デキストラン硫酸 (1 g / CAS 9011-18-1) を、アミカシン硫酸 (CAS 39831-55-5) 3 g と共に、水10 ml に溶解する。この溶液を、無菌血清キャップバイアルへと濾過する (0.2 ミクロンのフィルター)。硫酸カルシウム半水和物1 g に、溶液A (0.5 ~ 0.7 ml) を添加する。これらの成分を十分に混合して、均一なスラリーを生成する。このスラリーは、患者に直接注入し得、金型に注入し得、またはマイクロビーズを生成するのに使用し得る。混合およびその先を含む操作は、無菌空間で行う。3 mm ビーズ用の金型は、エチレンオキシド処理により、滅菌する。ミリング設備は、オートクレーブにかけるかまたはエチレンオキシドで処理することにより、滅菌する。

【0089】

(実施例17)

(ウマ関節敗血症の処置)

ウマの関節感染は、発熱、腫脹、触診/屈曲時の痛み、および跛行に特徴がある。全体的な洗浄または他の関節排液/フラッシング (flushing) 技術の前に、アミカシンの使用を行う。アミカシンビーズを乳酸加リンガー溶液に懸濁し、そして18 ga 針で、動脈内注入する。投薬量は、100~500 mg の範囲である。補助剤として、全身性抗生物質を使用し得る。感受性を示す培養物

は、明らかに望ましい。アミカシンビーズの必要が示されない場合、セファゾリンマトリックスを使用し得る。関節包内には、関節鏡またはカニューレを用いて、さらに大きなビーズ（3mm）が配置され得る。

【0090】

アミカシンビーズ（100mg）を用いた代表的な結果は、以下のとおりである：

症例1．遠位M3の露出を伴う脱臼したLR距毛。従来の治療（これは、広範囲に渡る関節フラッシング、および全身抗生物質処置からなる）は、不成功であった—永続的で明白な培養物（Staph. およびStep.）。アミカシンビーズ100mgを注入した結果、感染状態の回復が生じた—発赤、発熱、または明らかな培養菌はない。ウマは、健全な状態に戻った。

【0091】

症例2．腱鞘の敗血症を生じたRR距毛の穿刺創傷。環状切除を含む手術、全身抗生物質療法は、この病態の修正を生じなかった。アミカシンビーズを注入し、そして感染（Staph.）は、培養菌および症状から判断して、根絶された。ウマは健全な状態に戻った。

【0092】

症例3．感染を生じる左ひざ関節の穿刺。ウマを、直ちに、アミカシンビーズで処置し、この処置を、1週間後に、繰り返した。感染は、解消した；ウマは、調教に戻った。

【0093】

開示した発明から逸脱することなく、本発明、開示のデバイス、および関連システムの両方に対して、非常に多くの変更および追加がなされ得ることは、当業者に容易に明らかである。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US98/19528

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(6) : A61K 9/00, 9/36 US CL : 514/777 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) U.S. : 514/777, 35, 947, 953; 536/35.2; 604/892.1 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 94/12152 A1 (PFIZER INC.) 13 October 1993, see pages 2-11.	1,2,9-11,16, 39-43
X	US 5,385,887 A (YIM et al) 31 January 1995, see col.1- col.4.	1,2, 11
X	EP 642 785 A2 (EDWARD MENDELL CO., INC.) 15 March 1995, see pages 1-6.	1,2,11
Y	US 4,946,870 A (PARTAIN et al) 07 August 1990, see col. 1-4, 7.	1,2,9, 10
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "B" earlier document published on or after the international filing date "I" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "A" document number of the same patent family	
Date of the actual completion of the international search 25 JANUARY 1999		Date of mailing of the international search report 10 FEB 1999
Name and mailing address of the ISA/US Commissioner of Patents and Trademarks Box FCT Washington, D.C. 20231 Facsimile No. (703) 305-3230		Authorized officer HOWARD OWENS Telephone No. (703) 308-1234

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP98/19528

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

Please See Extra Sheet.

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
1,2,9-11,16,39-43

Remark on Protest

☐
☐

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US98/19528

BOX II. OBSERVATIONS WHERE UNITY OF INVENTION WAS LACKING

This ISA found multiple inventions as follows:

The inventions listed as Groups 1-37 do not relate to a single inventive concept under PCT rule 13.1 because, under PCT rule 13.2, they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons:

The technical feature linking the inventions of groups 1-37 appears to be that they all relate to a delivery system comprising a matrix polymer, complexing agent and inorganic compound.

However, WO 94/12152 A1 (PFIZER INC.) teaches the use of delivery systems composed of a variety of inorganic compounds, matrix polymers and complexing agents such as cellulose, cellulose derivatives, polyvinylalcohol, lipids, polyethylenes, polyvinylpyrrolidone, etc. (see whole document).

Therefore the technical feature linking the inventions of groups 1-37 does not constitute a special technical feature as defined by PCT Rule 13.2, as it does not define a contribution over the prior art.

In the absence of any response from the applicant, this Authority will establish the International Preliminary Examination Report based on the main invention. The claims drawn to the main invention are as follows:

Claims 1, 2, 9-11, 16, 39-43

フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テ-マコード (参考)
A 6 1 K	31/245	A 6 1 K	31/245
	31/43		31/43
	31/431		31/431
	31/445		31/445
	31/485		31/485
	31/497		31/497
	31/545		31/545
	31/546		31/546
	31/573		31/573
	31/635		31/635
	31/65		31/65
	31/7036		31/7036
	31/7042		31/7042
	38/00		47/02
	47/02		47/24
	47/24		47/28
	47/28		47/34
	47/34		47/36
	47/36		47/40
	47/40		47/42
	47/42		47/44
	47/44		47/48
	47/48		37/02
(81)指定国	EP(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AP(GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW		

F ターム(参考) 4C076 AA12 BB11 CC27 CC32 DD24
DD62 DD69 DD70 EE39 EE41
FF31
4C084 AA01 AA02 MA05 MA23 MA66
NA03 ZA961 ZB261 ZB351
4C086 AA01 AA02 BC21 BC29 BC42
BC48 BC50 CB23 CC04 CC08
CC11 DA10 DA29 EA04 EA07
MA03 MA05 MA23 MA66 NA03
ZA96 ZB26 ZB35
4C206 AA01 AA02 DA04 FA31 FA35
FA38 MA03 MA05 MA43 MA86
NA03 NA14 ZA96 ZB26 ZB35